

Development of 'Ready to Use Kits' for the simultaneous qualification and quantification of drugs in different matrices using Mass Spectrometry, expanded with the application of multimodal imaging techniques

Citation for published version (APA):

Genangeli, M. (2019). Development of 'Ready to Use Kits' for the simultaneous qualification and quantification of drugs in different matrices using Mass Spectrometry, expanded with the application of multimodal imaging techniques. [Doctoral Thesis, Maastricht University, University of Camerino]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20191203mg>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20191203mg](https://doi.org/10.26481/dis.20191203mg)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

6 Epilogue

6.1 Summary

This thesis presents several aspects and applications of MS as a diagnostic tool. It describes the possibility of analyzing different sample types (solid, liquid and gas) and how this powerful tool is used for quantification of substances, qualification of biologically relevant molecules within samples, locating molecules in tissue sections and combining MS with clinical tools to improve the outcomes of cancer patients.

Chapter 2 is a summary of MS applications for liquid biological samples (serum, blood and urine) developed for anti-doping veterinary purposes. The best MS technique allowing the quantification and qualification of selected substances in these matrices is liquid chromatography (precisely Ultra High-Pressure liquid chromatography – UHPLC) coupled to a triple quadrupole mass spectrometer (QQQ) equipped with an Electrospray ionization source (ESI). The combination of UHPLC, ESI and QQQ allows the precise isolation, quantification and qualification of substances in complex matrices such as biological fluids.

LC-MS is a powerful tool for the analysis and quantification of substances in different matrices, but lacks spatial resolution. **Chapter 3** is the perfect example of how different MS techniques can reveal hidden information within samples. In this chapter, the analysis of rat feces by LC-MS allowed a better understanding of the mechanism behind the cholesterol lowering effect of a lentil extract. From the matrix assisted laser desorption ionization (MALDI) mass spectrometry imaging (MSI) analysis of tissues harvested from the same rats, we discovered a synergistic mechanism behind the cholesterol lowering effect. MALDI-MSI granted the analysis of hard tissue while maintaining the spatial distribution of the molecules being analyzed. MALDI-MSI allowed us to

qualify and locate the distribution of molecules within organs and tissues, revealing information not accessible when using LC-MS.

Chapter 4 focuses on tackling a well-known problem of MSI: the lack of proper quality control (QC) procedures. This chapter develops and compares a new QC tissue (pork fat) to a more conventional spot of cytochrome C. The pork fat was formalin fixed and paraffin embedded (FFPE), sliced and mounted next to breast cancer (BC) tissues on the same glass slide, and used to monitor the sample preparation and digestion efficiency. Because the pork fat is FFPE tissue, it undergoes the same sample preparation steps as the BC tissues. The application of FFPE pork fat as QC allowed the visualization of two types of BC patients and relative subtypes.

Lastly, **Chapter 5** demonstrates how coupling different tools with a mass spectrometer can broaden the applications of MS. In this chapter, two types of scalpels (laser and diathermic) commonly used in surgical procedures were coupled to a MS and used as smoke generators for the real-time analysis and classification of tissues. The handpieces were compared and a unique classification model able to classify tissues was created and improved.

6.2 Samenvatting

Dit proefschrift presenteert verschillende aspecten en toepassingen van MS als diagnostisch hulpmiddel. Het beschrijft de mogelijkheid van het analyseren van verschillende soorten monsters (vast, vloeibaar en gas) en hoe dit krachtige hulpmiddel wordt gebruikt voor de kwantificatie van monsters, kwalificatie van biologisch relevante moleculen in monsters, het lokaliseren van moleculen in weefselsecties en het combineren van MS met klinische hulpmiddelen om de uitkomsten van kankerpatiënten te verbeteren.

Hoofdstuk 2 is een samenvatting van de toepassingen van MS voor vloeibare biologische monsters (serum, bloed en urine) die zijn ontwikkeld voor veterinaire doeleinden tegen doping. De beste MS-techniek die de kwantificatie en kwalificatie van geselecteerde monsters in deze matrices mogelijk maakt is vloeistofchromatografie (Ultra High-Pressure liquid chromatography – UHPLC) gekoppeld aan een drievoudige quadrupol massaspectrometer (QQQ) uitgerust met een Electrospray ionisatiebron (ESI). De combinatie van UHPLC, ESI en QQQ maakt de nauwkeurige isolatie, kwantificatie en kwalificatie van stoffen in complexe matrices zoals biologische vloeistoffen mogelijk.

LC-MS is een krachtig instrument voor de analyse en kwantificering van monsters in verschillende matrices, maar mist spatiale resolutie. **Hoofdstuk 3** is het perfecte voorbeeld van hoe verschillende MS-technieken verborgen informatie in monsters kunnen onthullen. De analyse van rattenontlasting door LC-MS in dit hoofdstuk zorgde voor een beter begrip van het mechanisme achter het cholesterolverlagende effect van een linze-extract. Van de matrix geassisteerde laser desorptie ionisatie. Door (MALDI) massaspectrometrie imaging (MSI) analyse van weefsel geoogst van dezelfde ratten ontdekten we een synergetisch mechanisme achter het cholesterolverlagende effect. MALDI-MSI verleende de analyse van hard weefsel met behoud van de spatiale verdeling van de te analyseren moleculen. MALDI-MSI stelde ons in staat om de verdeling van moleculen in organen en weefsels te kwalificeren en

te lokaliseren, waardoor informatie werd onthuld die niet toegankelijk was bij gebruik van LC-MS.

Hoofdstuk 4 richt zich op het aanpakken van een bekend probleem van MSI: het ontbreken van procedures voor kwaliteitscontrole (QC). Dit hoofdstuk ontwikkelt en vergelijkt een nieuw QC-weefsel (varkensvet) met een meer conventionele plek van cytochroom C. Het varkensvet was in formaline gefixeerd en in paraffine ingebed (FFPE), gesneden en gefixeerd naast borstkanker (BC) weefsel op dezelfde glazen coupe om de monstervoorbereiding en de verteringsefficiëntie te controleren. Omdat het varkensvet FFPE-weefsel is, ondergaat het dezelfde monstervoorbereiding als de BC-weefsels. De toepassing van FFPE-varkensvet als QC maakte de visualisatie van twee soorten BC-patiënten en relatieve subtypen mogelijk.

Ten slotte laat **hoofdstuk 5** zien hoe het koppelen van verschillende tools aan een massaspectrometer de toepassingen van MS kan verbreden. In dit hoofdstuk werden twee soorten scalpels (laser en diathermisch) die gewoonlijk worden gebruikt in chirurgische procedures gekoppeld aan een MS en gebruikt als rookgeneratoren voor de real-time analyse en classificatie van weefsels. De handstukken werden vergeleken en een uniek classificatiemodel dat weefsels kon classificeren werd gecreëerd en verbeterd.